

Bir Akut Miyeloid Lösemi Hastasından *Scedosporium apiospermum* (Teleomorf: *Pseudallescheria apiosperma*) İzolasyonu*

Isolation of *Scedosporium apiospermum* (Teleomorph: *Pseudallescheria apiosperma*) from an Acute Myeloid Leukemia Patient

Çağrı ERGİN¹, Murat KUTLU², Sevtap ARIKAN AKDAĞLI³, Zeynep SARIBAŞ³,
Fatma AYDENİZ OZANSOY¹, İsmail SARI⁴, Neşe DURSUNOĞLU⁵

¹ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

¹ Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Denizli, Turkey.

² Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Denizli.

² Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Denizli, Turkey.

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

³ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

⁴ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Denizli.

⁴ Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Denizli, Turkey.

⁵ Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli.

⁵ Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Chest Diseases, Denizli, Turkey.

* Bu çalışma, I. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi (12-16 Kasım 2011, Antalya)'nde sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 22.08.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 09.01.2013

ÖZET

Scedosporium apiospermum özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde hayatı tehdit eden enfeksiyonlar oluşturabilen fırsatçı bir patojendir. Bu raporda, 62 yaşındaki erkek, akut miyeloid lösemi hastasından gelişen *S.apiospermum* enfeksiyonu sunulmaktadır. Remisyon-indüksiyon kemoterapisi sırasında nötroopenik ateş gelişen hastaya piperasilin-tazobaktam tedavisi başlanmıştır. Ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeniyle imipenem tedavisine geçilmiş ve ampirik amfoterisin B deoksikolat tedaviye eklenmiştir. Amfoterisin B alerjisi nedeniyle, ateşin beşinci gününde kaspofungin tedavisi başlanmıştır. Yüksek çözünürlüklü toraks tomografisi değerlendirmesi sonucunda, invazif aspergilloz düşüncesiyle antifungal tedavi vorikonazol olarak değiştirilmiştir. Vorikonazol tedavisinin başladığı gün galaktomannan testinin negatif bulunması üzerine, akciğer sol alt lob apikal segmentten fiberoptik bronkoskop ile alınan örnekler çeşitli

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Çağrı Ergin, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kınıklı, Denizli, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 258 296 2536, **E-posta (E-mail):** cagri@pau.edu.tr

mikrobiyolojik kültür besiyerlerine ekilmiştir. Kültürün dördüncü gününde *S.apiospermum* (Eşeyli form: *Pseudallescheria apiosperma*) izole edilmiştir. CLSI M38-A2 mikrodilüsyon yöntemine göre vorikonazol, kaspofungin, amfoterisin B ve posakonazol minimum inhibitör konsantrasyonu (MLK) değerleri sırasıyla; 0.06, 2, 8 ve 4 µg/ml olarak saptanmıştır. Nötropeni düzelen hasta vorikonazol tedavisiyle taburcu edilmiştir. Sonuç olarak, *Scedosporium* türleri için, klinik izolatlara antifungal duyarlılık testlerinin yapılarak sonuçların klinik yanıt ile karşılaştırılması ve MLK direnç sınır değerlerinin saptanması, optimal tedavi seçeneklerinin önerilebilmesi ve uygulanabilmesi için yarar sağlayabilir.

Anahtar sözcükler: *Scedosporium apiospermum*; *Pseudallescheria apiosperma*; antifungal duyarlılık; akut miyeloid lösemi.

ABSTRACT

Scedosporium apiospermum is an emerging opportunistic pathogen that may lead to life-threatening infections especially in immunosuppressive individuals. In this report, *S.apiospermum* infection in a 62 year old male patient with acute myeloid leukemia was presented. During remission-induction chemotherapy, piperacillin-tazobactam therapy was started for febrile neutropenia. Since fever had continued, treatment was switched to imipenem and also amphotericin B deoxycholate was added to the treatment protocol. Because of allergic reaction to amphotericin B, caspofungin was started at the fifth day of neutropenic fever. Following imaging studies with high resolution computerized thoracic tomography, antifungal therapy was changed to voriconazole due to findings suggestive of invasive aspergillosis. Since galactomannan antigen was found negative at the first day of voriconazole therapy, bronchoalveolar lavage material from apical segment of the left lower lobe was cultured onto various microbiologic media. *S.apiospermum* (Teleomorph: *Pseudallescheria apiosperma*) was isolated on the fourth day of cultivation. According to CLSI M38-A2 microdilution procedure, minimum inhibitory concentrations (MIC) of voriconazole, caspofungin, amphotericin B and posaconazole were found as 0.06, 2, 8 and 4 µg/ml, respectively. Since neutropenia was resolved, the patient was discharged with continued voriconazole therapy. It was concluded that antifungal susceptibility tests should be performed for *Scedosporium* species and the results should be compared to the clinical response. The determination of MIC breakpoints may provide useful information for the recommendation and use of optimal choices for the treatment of *Scedosporium* infections.

Key words: *Scedosporium apiospermum*; *Pseudallescheria apiosperma*; antifungal susceptibility; acute myeloid leukemia.

GİRİŞ

Scedosporium apiospermum çevresel ortamda kolonize olabilen, çoğunlukla kirli sular ve organik atıklarla zengin toprakta bulunan askomiçet bir mantardır. Filogenetik olarak *Microasaceae* takımı içinde yer almaktadır ve eşeyli formu (teleomorf) *Pseudallescheria apiosperma*'dır¹. İnsanda sıklıkla immünsüpresif konakta enfeksiyon oluştururken, sağlam bireylerde de hastalık meydana getirebilir. Kistik fibrozis ve kronik akciğer hastalıklarında solunum yollarında kolonize olarak enfeksiyon oluşturabilmektedir. Rutin olarak kullanılan mikolojik besiyerlerinde *Aspergillus* ve *Candida* türlerinin üremesi sonucunda *S.apiospermum* varlığı gözden kaçmaktadır. Farklı immünsüpresif hasta gruplarında serolojik ve moleküler yöntemlerle alınan sonuçlar, bu mantarın, kültürle alınan sonuçlardan daha yüksek oranda bulunabileceğini göstermektedir^{2,3}. Bu durum skedosporyozun gözden kaçan bir enfeksiyon olduğunu düşündürmektedir. Genel olarak skedosporyozda morta-

lite; sistemik enfeksiyonlarda %46.9, serebral enfeksiyonlarda ise %87.5'e kadar yüksek olabilmektedir²⁻⁴.

Akut miyeloid lösemi (AML) hastalarında *S.apiospermum* nedenli enfeksiyon olguları nadiren bildirilmektedir. AML hastalarında kültürle varlığı gösterilen skedosporyoz insidansı %0.08 olarak rapor edilmiştir⁵. AML hastalarında görülen skedosporyozun klinik tablosu, daha sık enfeksiyon etkeni olan diğer filamentöz mantar enfeksiyonlarını taklit edebilmektedir. Skedosporyoz için tedavide sorunlar olması da, *S.apiospermum*'u AML hastalarında hayatı tehdit eden önemli bir patojen durumuna getirmektedir. Bu raporda, bir AML hastasında solunum yollarında enfeksiyon etkeni olarak izole edilen *S.apiospermum* olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

AML tanısıyla takip edilen 62 yaşındaki erkek hastaya, remisyon-indüksiyon kemoterapisi sırasında gelişen nötropenik ateş nedeniyle piperasilin-tazobaktam tedavisi başlandı. Bu tedaviye ikinci günde karın bölgesinde izlenen selülit nedeniyle teikoplanin eklendi. Kombine tedaviye karşı ateş yüksekliğinin devam etmesi üzerine piperasilin-tazobaktam dördüncü günde imipenemle değiştirildi. Nötropenik ateşin beşinci gününde ateşi hala yüksek olan hastaya amfoterisin B deoksikolat ve bu ilaca alerjik reaksiyon gelişmesinin ardından da kaspofungin başlandı. Yapılan yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı toraks tomografisinde en büyüğü 16 mm çapında, sol akciğer alt lob apikal segmentte, lingula inferiorunda parakardiyak yerleşimli ve sağ akciğer apikalinde düzensiz kenarlı, çevresinde hafif halo bulunan nodüller görüldü. Bu sonucun invazif pulmoner aspergillozu düşündürmesi üzerine kaspofungin tedavisi vorikonazole değiştirildi. Galaktomannan antijen testi negatif olan hastada ateş, ral ve akciğer parankiminde nodüller bulunması nedeniyle yapılan fiberoptik bronkoskopide sol alt lob apikal segmentten fırçalama, bronşiyal ve bronkoalveoler lavaj (BAL) uygulandı. BAL örneği kanlı agar, EMB agar, Sabouraud dekstroz agar (%0.4 sikloheksimid içeren, SDA) ve patatesli dekstroz agar (PDA) besiyerlerine ekilerek oda sıcaklığı ve 37°C'de inkübasyona bırakıldı. Kültürün dördüncü gününde, tüm mikolojik kültür ortamlarında üreyen küf kolonileri laktofenol pamuk mavisıyla boyanarak mikroskopta incelendi. Morfolojik özellikleriyle *Scedosporium* spp. ön tanısı konulan izolatin, eşeyli formların oluşmasını takip için oda sıcaklığındaki kültürüne devam edildi. PDA besiyerinde kültürün 14. gününde yapılan mikroskopik incelemesinde tanı koydurucu askospor ve klavostotesyum yapılarının görülmesi nedeniyle köken morfolojik özelliklerine göre *S.apiospermum* (eşeyli form: *Pseudallescheria apiosperma*) olarak tanımlandı. Suşun antifungal duyarlılık testleri, CLSI M38-A2 mikrodilüsyon yöntemine göre yapıldı⁶. Sonuçlar, 48 ve 72 saat sonunda değerlendirildi ve CLSI önerilerine uygun olarak 72 saatte elde edilen minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK) değerleri esas alındı. Bu değerler, vorikonazol, kaspofungin, amfoterisin B ve posakonazol için sırasıyla 0.06, 2, 8 ve 4 µg/ml olarak saptandı. Kaspofungin için minimum efektif konsantrasyonu (MEK) değeri 2 µg/ml olarak belirlendi. Olgunun vorikonazol tedavisine devam edildi ve tedavinin altıncı gününde hastanın ateşi normale döndü. Nötropenisi de düzelen hasta, tedavinin 12. gününde oral vorikonazol önerisiyle taburcu edildi.

TARTIŞMA

Toprak, bataklık, kanalizasyon, kümes, tavuk gübresi, yarası çıkartısı, büyükbaş hayvan gübresi, çamur ve kirli sular gibi çevresel ortamlarda kolonize olabilen *S. apiospermum*, endüstrileşmekte olan ve insan atıklarının çoğaldığı bölgelerde kolaylıkla üreyebilmektedir⁷. Önceleri genellikle Güney Asya toplumlarında beyaz miçetom etkeni olarak kabul edilirken, zaman içinde immünsüpresif hastaların artması, farklı metabolik/endokrin hastalıkların (kistik fibrozis vb.) kolonizasyona predispozisyon oluşturmaları ve etken virülansına özel hasta gruplarının tanımlanması (tatlı suda boğulma olaylarında beyin apsesi oranlarının artması vb.) ile hayatı tehdit eden, önem kazanan fungal patojenler arasında kabul edilmeye başlanmıştır^{4,7-10}. Risk grubu hastalarda çoğunlukla ön planda *Aspergillus* ve *Candida* izolasyonlarının olması, daha yavaş üreyen *Scedosporium* spp. kökenlerinin fark edilmemesine yol açmaktadır. Bu nedenle etkene yönelik yarı-seçici ve seçici besiyerleri de riskli hastalardan izolasyonların yapılabilmesi için kullanılabilir¹¹.

AML hastalarında skedosporyoz ilk defa 1977 yılında bildirilmiştir¹². Pulmoner psödoşellariyazis olgularında ise AML hastaları üçüncü sırada yer almaktadır⁴. İlk hastaların tanımlanmasından günümüze kadar geçen sürede, yeni antifungal ilaçların kullanıma girmesine rağmen, skedosporyoz tedavisinde önemli bir başarı sağlanamamıştır. AML hastalarındaki uzun süreli immünsüpresyon, hızlı ve etkili antifungal tedaviyi gerektirmektedir⁵. Yaygın skedosporyozda etkin bir tedavi bulunmamaktadır. *Scedosporium* türlerinden *S. prolificans*, antifungal ilaçlara *S. apiospermum*'a oranla daha dirençli olmasıyla farklılık gösterir¹³. *P. apiosperma*, *S. apiospermum* ve *S. prolificans* ile oluşan enfeksiyonlarda, in vitro duyarlı olarak saptanan amfoterisin B ile tedavide yanıtızlık bulunur. Yeni triazololler (vorikonazol, ravukonazol, posakonazol) *S. apiospermum*'a karşı iyi in vitro aktivite göstermektedir. Vorikonazol tedavisinin *Pseudallescheria* nedenli enfeksiyonlarda başarıldığına dair giderek artan sayıda yayın bildirilmektedir^{6,14,15}. Troke ve arkadaşları¹⁵, *S. apiospermum* izolatlarında vorikonazol ile %54 oranında tedaviye yanıt gözlemişler; vorikonazol MİK değerlerini 0.0625-8 µg/ml arasında ve MİK₅₀ değerini 0.25 µg/ml olarak bildirmişlerdir¹⁵. Bizim olgumuzda da, izole edilen kökenin vorikonazol MİK değeri 0.06 µg/ml olarak bulunmuş ve enfeksiyon başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Lackner ve arkadaşlarının¹³ çalışmasında, kaspofungin için *P. apiosperma* izolatlarında MİK değerleri 0.5-> 8 arasında ve MEK₅₀ değeri de 1 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yine *P. apiosperma* suşları için amfoterisin ve posakonazol MİK aralıkları sırasıyla 0.5-> 16 µg/ml ve 0.25-> 16 µg/ml; MİK₅₀ değerleri de sırasıyla 8 ve 1 µg/ml olarak bulunmuştur¹³. Bu sonuçlar MİK değerleri yönünden suş bazında farklılıkların tüm ilaçlarda gözlemlendiğini düşündürmektedir. Bizim olgumuzdan izole edilen suş için elde edilen MİK değerleri rapor edilen MİK aralıkları içinde yer almaktadır.

Sonuç olarak, *Scedosporium* türleri için, klinikten izole edilen kökenlere antifungal duyarlılık testlerinin yapılarak sonuçların klinik yanıt ile karşılaştırılması ve MİK direnç sınırı değerlerinin saptanması, optimal tedavi seçeneklerinin önerilebilmesi ve uygulanabilmesi için yarar sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Gilgado F, Gené J, Cano J, Guarro J. Heterothallism in *Scedosporium apiospermum* and description of its teleomorph *Pseudallescheria apiosperma* sp.nov. *Med Mycol* 2010; 48(1): 122-8.
2. Lu Q, Gerrits van den Ende AH, Bakkers JM, et al. Identification of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* species by three molecular methods. *J Clin Microbiol* 2011; 49(3): 960-7.
3. Horré R, Marklein G, Siekmeier R, Nidermajer S, Reiffert SM. Selective isolation of *Pseudallescheria* and *Scedosporium* species from respiratory tract specimens of cystic fibrosis patients. *Respiration* 2009; 77(3): 320-4.
4. Kantarcioglu AS, de Hoog GS, Guarro J. Clinical characteristics and epidemiology of pulmonary pseudallescheriasis. *Rev Iberoam Micol* 2012; 29(1): 1-13.
5. Caira M, Girmenia C, Valentini CG, et al. Scedosporiosis in patients with acute leukemia: a retrospective multicenter report. *Haematologica* 2008; 93(1): 104-10.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved Standard, 2nd ed. M38-A2. 2008, CLSI, Wayne, PA.
7. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(1): 157-97.
8. Blyth CC, Harun A, Middleton PG, et al. Detection of occult *Scedosporium* species in respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis by use of selective media. *J Clin Microbiol* 2010; 48(1): 314-6.
9. Rainer J, Kaltseis J, de Hoog SG, Summerbell RC. Efficacy of a selective isolation procedure for members of the *Pseudallescheria boydii* complex. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2008; 93(3): 315-22.
10. Tintelnot K, Wagner N, Seibold M, de Hoog GS, Horré R. Re-identification of clinical isolates of the *Pseudallescheria boydii*-complex involved in near-drowning. *Mycoses* 2008; 51(Suppl 3): 11-6.
11. Kantarcioglu AS, Guarro J, de Hoog GS. Central nervous system infections by members of the *Pseudallescheria boydii* species complex in healthy and immunocompromised hosts: epidemiology, clinical characteristics and outcome. *Mycoses* 2008; 51(4): 275-90.
12. Winston DJ, Jordan MC, Rhodes J. *Allescheria boydii* infections in the immunosuppressed host. *Am J Med* 1977; 63(5): 830-5.
13. Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(5): 2635.
14. Beier F, Kittan N, Holzmann T, et al. Successful treatment of *Scedosporium apiospermum* soft tissue abscess with caspofungin and voriconazole in a severely immunocompromised patient with acute myeloid leukemia. *Transpl Infect Dis* 2010; 12(6): 538-42.
15. Troke P, Aguirrebengoa K, Arteaga C, et al. Treatment of scedosporiosis with voriconazole: clinical experience with 107 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52(5): 1743-50.